

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32687 B1**
- (43) Date de publication : **02.10.2011**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 9/00; A61K 9/06;
A61K 9/107; A61K 31/345;
A61K 31/4164; A61K 31/4174;
A61K 31/4412; A61K 31/4418;
A61K 31/4745; A61K 31/522;
A61K 31/569; A61P 15/02;
A61P 15/12; A61P 17/00**

-
- (21) N° Dépôt :
33736
- (22) Date de Dépôt :
01.04.2011
- (30) Données de Priorité :
08.10.2008 EP 08166058.1
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2009/062190 21.09.2009
- (71) Demandeur(s) :
POLICHEM SA, 50 VAL FLEURI L-1526 50 VAL FLEURI L-1526 LUXEMBOURG (LU)
- (72) Inventeur(s) :
MURA, Emanuela ; MAILLAND, Federico ; CERIANI, Daniela
- (74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **EMULSIONS À LIBÉRATION MODIFIÉE DESTINÉES À UNE APPLICATION SUR LA PEAU OU LA MUQUEUSE VAGINALE**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne des émulsions huile dans l'eau à libération modifiée qui délivrent des médicaments à un tissu cible. Les émulsions selon la présente invention contiennent le principe actif lipophile complètement dissous dans la phase interne hydrophobe stabilisée par un surfactant polymère. La présence de ce polymère autour des gouttelettes hydrophobes évite la migration du principe actif dans la phase hydrophile externe et, en conséquence, sa recristallisation.

Emulsions à libération modifiée destinées à une application sur la peau ou la muqueuse vaginale

ABREGE

5 Des émulsions huile dans l'eau à libération modifiée qui délivrent les médicaments dans un tissu cible. Dans les émulsions conformément à la présente invention, un principe actif lipophile est complètement dissous dans la phase interne hydrophobe stabilisée par un surfactant polymère. La présence de ce polymère autour des gouttelettes hydrophobes évite la migration du principe actif dans la phase hydrophile externe et, en conséquence, sa recristallisation.

10

Nombre de lignes : 650

15

20

25

30

(DIX NEUF PAGES)

**POLICHEM S.A.
P. P. SABA & CO., Casablanca**

32687

WO 2010/040632

03 OCT 2011

PCT/EP2009/062190

Description

Emulsions à libération modifiée destinées à une application sur la peau ou la muqueuse vaginale

5 Cette invention concerne des émulsions huile dans l'eau, qui sont convenablement appliquées sur la peau ou des muqueuses, qui contiennent un principe actif insoluble dans l'eau complètement dissous dans la phase hydrophobe interne, stabilisé par un surfactant polymère de la phase hydrophile externe.

10 Le principe actif enfermé et stabilisé dans la phase hydrophobe interne ne migre pas vers la phase hydrophile et, en conséquence, ne se recristallise pas même s'il est stocké à 40°C pendant 6 mois.

CONTEXTE DE L'INVENTION

15 Les principes actifs insolubles dans l'eau sont difficiles à formuler. Dans ce domaine, on sait qu'un médicament peut être dissous en utilisant un solvant semblable. Par conséquent, un médicament lipophile est solubilisé en utilisant un solvant apolaire, par exemple une huile.

Pour leur application sur la peau ou sur les muqueuses, les compositions huile dans l'eau ou eau dans l'huile, en forme de crèmes et de lotions huile dans l'eau ou eau dans l'huile, constituent une façon attrayante de formulation des médicaments.

20 Les émulsions semi-solides (c.-à-d. les crèmes et les lotions) sont des compositions biphasées dans lesquelles une phase (la phase dispersée ou interne) est finement dispersée dans l'autre (phase continue ou externe). La phase dispersée est soit hydrophobe (des crèmes huile dans l'eau) ou aqueuse (des crèmes eau dans l'huile). On sait qu'une crème est huile dans l'eau ou eau dans l'huile en fonction des propriétés du système utilisé pour stabiliser l'interface entre les phases.

25 Il est connu que l'utilisation du surfactant approprié (c.-à-d. un ingrédient tensio-actif) améliore la stabilité physique d'une émulsion, diminuant l'angle de contact entre les surfaces apolaires et polaires et, en conséquence, le principe actif se dissout dans une phase. Dans la plupart des émulsions pharmaceutiques, les systèmes de stabilisation sont constitués de surfactants ioniques et non ioniques.

30 Cependant, les molécules tensioactives tendent à s'auto-associer, formant des structures micellaires ou lamellaires, modifiant la stabilité de l'émulsion. Avec le temps, les semi-solides tendent à modifier leurs propriétés physico-chimiques (la viscosité, l'aspect et l'homogénéité) et le principe actif tend à se recristalliser, car sa migration vers l'autre phase modifie ses performances, comme la distribution homogène dans le produit final et son administration.

35 Le WO 03/084538 décrit la dissolution du principe actif insoluble dans l'eau (Ciclopiroxolamine) dans une émulsion huile dans l'eau où le système émulsifiant, constitué de Cocamide DEA (diéthanolamide d'acides gras de noix de coco), de monostéarate de sorbitane et de polysorbate-60, est un système émulsifiant standard
40 utilisé pour stabiliser les crèmes et semblables. La formulation révélée par le WO

03/084538 présente l'inconvénient que le principe actif tend à migrer vers la phase hydrophile externe où il se recristallise.

Les émulsions aqueuses basées sur les systèmes émulsifiants standard sont également révélées dans le US 2008/0075745 et le US 004/0087564.

5 DESCRIPTION DE L'INVENTION

Les émulsions huile dans l'eau de cette invention sont stabilisées en utilisant un surfactant polymère, qui évite la modification de la phase interne.

Le terme surfactant polymère identifie une substance constituée de molécules caractérisées par la répétition multiple d'une ou de plusieurs espèces d'atomes ou de groupes d'atomes (les unités de répétition constitutives) liés l'un à l'autre en quantités suffisantes pour fournir des caractéristiques physiques et chimiques qui ne varient pas fortement avec l'ajout ou le retrait d'une ou de quelques unités de répétition constitutives. Les surfactants polymères forment des auto-assemblages supramoléculaires où des copolymères séquencés individuels (unimères) sont retenus ensemble par des interactions non-covalentes (R. Savic et al. J Drug Target, 2006:14 (6) : 343-355).

L'utilisation de surfactants polymères est déjà connue dans le domaine. Les systèmes de stabilisation contiennent des polymères non-ioniques (par exemple des copolymères séquencés poloxamères) ou des polyélectrolytes (par exemple des acides polyacryliques/polyméthacryliques) ou un mélange de ceux-ci. Les émulsions faites en utilisant ces molécules sont plus stables.

Les polymères d'acide acrylique, comme Pemulen[®] TR-1 et 2, peuvent être utilisés en très faibles concentrations (0.2-0.5% w/w), se gélifiant autour des gouttelettes de la phase hydrophobe dispersée. En général, ce genre de polymère doit être "actif" en utilisant, par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'ammonium, des bases organiques amines comme la triéthanolamine, la trométhamine, l'aminométhyl-propanol. Ces activateurs polymères doivent déjà être dans la phase aqueuse avant l'étape d'émulsification. L'activation convertit la forme enroulée en une forme déroulée de polymères, qui s'organisent autour de la gouttelette.

Dans cette invention, l'utilisation de surfactants polymères spécifiques à des concentrations spécifiques non seulement stabilise les caractéristiques physiques du produit final (ceci signifie que les phases ne se séparent pas ou ne changent pas de viscosité), mais, étonnamment, la migration du principe actif vers la phase hydrophile externe est évitée. En conséquence, il ne se recristallise pas, même lorsqu'il est entreposé pendant 6 mois à 40°C.

Les émulsions huile dans l'eau conformément à la présente invention sont de préférence en forme de lotions, de crèmes ou de gels, et sont de préférence topiquement appliquées sur la peau ou dans la cavité vaginale par un applicateur approprié.

Ces émulsions contiennent une phase hydrophobe interne en quantités variant entre 1 et 40% en poids, de préférence entre 5 et 30%, plus préférablement entre 10 et

25%, par rapport au poids de l'émulsion ; ladite phase hydrophobe interne contient
préférentiellement l'alcool benzylique et le 2-octyldodécanol, plus préférentiellement en
un rapport variant de 1:3 à 1:13 en poids, de préférence de 1:5 à 1:11, où les
rapports préférés sont 1:5, 1:10 ou 1:11 ; la phase hydrophobe interne peut
5 également contenir d'autres excipients hydrophobes, qui sont de préférence
sélectionnés du groupe comprenant des monoglycérides, diglycérides et
triglycérides à chaîne moyenne (c.-à-d. des monoesters, diesters et triesters d'acide
gras du glycérol de 6 à 12 atomes de carbone), le polyéthylène glycol, le myristate
d'isopropyle, des huiles minérales, des huiles de silicone, des huiles végétales,
10 comme l'huile de noix de coco, de coton, d'arachide, d'olive, de palme, de graines
de tournesol, de sésame, de maïs, de soja ou une combinaison mixte de ces derniers.

Les émulsions contiennent une phase hydrophile externe en quantités variant entre
60 et 99% en poids, de préférence entre 70 et 95%, plus préférentiellement entre 75 et
90 %, par rapport au poids de l'émulsion ; ladite phase hydrophile contient de
15 préférence des alcanols inférieurs, des alcools polyhydriques, des polyéthylènes
glycols, des polypropylènes glycols ou des mélanges de ceux-ci et, de préférence,
au maximum 80% en poids d'eau purifiée, plus préférentiellement au maximum 60%
en poids (conformément à un mode de réalisation particulièrement préféré, la teneur
en eau est de 45% à 60% en poids) ; le pourcentage en poids est par rapport au
20 poids de la phase hydrophile.

Les présentes émulsions huile dans l'eau contiennent au moins un surfactant
polymère en quantités variant de 0.50 à 2.50% en poids, de préférence de 1.00 à
2.00%, par rapport au poids de l'émulsion ; ledit surfactant polymère est de
préférence sélectionné du groupe de copolymères réticulés acrylates/acrylates
25 d'alkyle C₁₀-C₃₀ (c.-à-d. un copolymère à masse moléculaire élevée d'acide
acrylique et de méthacrylate d'alkyle à longue chaîne réticulé aux éthers allyliques
du pentaérythritol) ou du groupe d'éthers de cellulose, comme l'alkylcellulose, de
préférence la méthylcellulose et l'hydroxyalkylcellulose, l'hydroxypropyl-
méthylcellulose (de préférence Methocel[®] de types A et K). Les deux types de
30 cellulose ont un squelette de cellulose mais différents rapports de substitution
hydroxypropyle par méthoxyle.

Ces concentrations sont importantes pour obtenir une couche épaisse autour de la
gouttelette telle une "paroi" pour capturer le principe actif lipophile. L'ajout
d'agents neutralisants n'est pas nécessaire pour stabiliser le système.

35 Les émulsions peuvent contenir un ingrédient bio/mucoadhésif en une proportion
variant de 0.5 à 1.5%, par rapport au poids de l'émulsion ; ledit ingrédient
bio/mucoadhésif étant sélectionné du groupe de carbomères dispersés dans la phase
hydrophile.

40 Les émulsions peuvent également contenir des agents gélifiants sélectionnés du
groupe de celluloses semi-synthétiques, comprenant la méthylcellulose, la
carboxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose,
l'hydroxypropylméthylcellulose, la propylcellulose, les gommes polysaccharides,

comme l'adragante, la pectine, la carraghénine et le guar, l'acide alginique et son sel de sodium et les Poloxamères.

- Les émulsions contiennent au moins un principe pharmaceutique actif insoluble dans l'eau, dissous dans la phase hydrophobe interne, en quantités variant de 0.01 à 25% en poids, de préférence de 0.5 à 15%, plus préférablement de 1.0 à 10%, par rapport au poids de l'émulsion. Le principe actif est de préférence utile pour des infections spécifiques et non spécifiques (dues, par exemple, à des bactéries, champignons et protozoaires) ou dans les anti-inflammatoires. Les compositions sont également utiles pour l'administration d'hormones. Les compositions seront préparées d'après des techniques conventionnelles et peuvent renfermer des excipients compatibles et des véhicules pharmaceutiquement acceptables, par exemple des agents ionisants, des antioxydants, des chélateurs, des agents humidifiants, des décongestionnants, des agents de conservation, des désinfectants et/ou des antimicrobiens, des aromatisants et des colorants.
- Les compositions peuvent également contenir, en combinaison, d'autres principes actifs exerçant toute activité complémentaire sinon utile. Les exemples de telles compositions préparées conformément à la présente invention incluent : une lotion, une crème ou une émulsion gélifiée.

- Les compositions pharmaceutiques et les utilisations de la présente invention seront décrites en détail dans les exemples suivants. Cependant, il faudrait noter que de tels exemples sont donnés à titre illustratif, non restrictif.

EXEMPLE 1

Une émulsion huile dans l'eau présentant la composition suivante w/w % est préparée comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| 25 | 1) Ciclopirox USP | 0.77% |
| | 2) Polycarbophile ¹ | 1.00% |
| | 3) Glycérol USP | 15.00% |
| | 4) Huile d'arachide | 9.00% |
| | 5) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| 30 | 6) PEG-8 Glycéride caprylique/caprique ³ | 2.00% |
| | 7) Propylène glycol USP | 25.00% |
| | 8) 2-Octyldodécanol ⁴ | 11.00% |
| | 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 10) Eau purifiée | 34.23% |
| 35 | ¹ Novéon AA1 [®] ; ² Pemulen TR-1 ; ³ Labrasol ; ⁴ Eutanol G | |

- Le ciclopirox est dissous moyennant une agitation magnétique avec l'alcool benzylique et l'octyldodécanol à la température ambiante. Ensuite, l'huile d'arachide, Labrasol et Pemulen TR-1 sont ajoutés et mélangés pour obtenir une suspension homogène (Phase A). Le glycérol, le propylène glycol et l'eau sont mélangés à la température ambiante (Phase B). La phase A est ajoutée à la phase B à la température ambiante et mélangée à un rpm élevé jusqu'à l'obtention d'une formulation semi-solide homogène. Le polycarbophile est ajouté et la formulation

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

est doucement mélangée jusqu'à l'obtention d'une émulsion gélifiée homogène. L'émulsion gélifiée obtenue est blanche et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 2

5 Une formulation de lotion huile dans l'eau présentant la composition w/w % suivante est préparée comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| | 1) Ciclopirox USP | 0.77% |
| | 2) Glycérol USP | 15.00% |
| | 3) Huile d'arachide | 9.00% |
| 10 | 4) PEG-6 stéarate (et) PEG-32 stéarate ¹ | 5.00% |
| | 5) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 2.00% |
| | 6) Propylène glycol USP | 15.00% |
| | 7) Huile minérale | 2.00% |
| | 8) 2-Octyldodécanol ³ | 9.00% |
| 15 | 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 10) Eau purifiée | 40.23% |

¹Tefose 1500[®]; ²Pemulen[®] TR-1; ³Eutanol G

Le ciclopirox est dissous moyennant une agitation magnétique avec l'alcool benzylique et l'octyldodécanol à la température ambiante. L'huile d'arachide, l'huile minérale et Pemulen TR-1 sont ajoutés et mélangés. Tefose 1500 est fondu, ajouté aux ingrédients précédents et mélangé jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène (Phase A). Le glycérol, le propylène glycol et l'eau sont mélangés et chauffés légèrement (Phase B). La phase A est ajoutée à la phase B et mélangée à un rpm élevé réduisant la température jusqu'à l'obtention d'une formulation semi-solide homogène. La lotion obtenue est blanche, a un aspect homogène avec une viscosité d'environ 1500mPas. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 3

30 Une formulation de crème huile dans l'eau présentant la composition w/w % suivante est préparée comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| | 1) Nifuratel | 10.00% |
| | 2) Glycérol USP | 15.00% |
| | 3) Huile d'amande | 3.00% |
| 35 | 4) PEG-6 stéarate (et) stéarate de glycol (et) PEG-32 stéarate ¹ | 8.00% |
| | 5) Hydroxypropylméthylcellulose | 2.00% |
| | 6) Propylène glycol USP | 14.00% |
| | 7) Huile minérale | 2.00% |
| | 8) 2-Octyldodécanol ³ | 9.00% |
| 40 | 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 10) Eau purifiée | 37.00% |

¹Tefose[®]63; Methocel[®] K100; ³Eutanol G

Le nifuratel est dissous moyennant une agitation magnétique avec l'alcool benzylique et l'octyldodécanol à la température ambiante. L'huile d'arachide et l'huile minérale sont ajoutées et mélangées. Tefose 1500 est fondu, ajouté aux

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

ingrédients précédents et mélangé jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène (Phase A). Le glycérol, le propylène glycol et l'eau sont mélangés et chauffés légèrement. Methocel K100 est ensuite dissous (Phase B). La phase A est ajoutée à la phase B et mélangée à un rpm élevé réduisant la température jusqu'à l'obtention d'une formulation semi-solide homogène.

La crème huile dans l'eau obtenue est jaune, en raison de la présence du Nifuratel, affiche un aspect homogène avec une viscosité d'environ 1500mPas. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

10 **EXEMPLE 4**

Un gel thermodurcissable présentant la composition suivante w/w % est préparé comme suit :

| | | |
|----|--|--------|
| | 1) Ciclopirox USP | 0.77% |
| | 2) PEG 400 ¹ | 10.00% |
| 15 | 3) Poloxamère 407 ² | 18.00% |
| | 4) Polycarbophile ³ | 1.00% |
| | 5) Hydroxypropylméthylcellulose ⁴ | 1.00% |
| | 6) Propylène glycol USP | 20.00% |
| | 7) Huile minérale | 2.00% |
| 20 | 8) 2-Octyldodécanol ⁵ | 5.00% |
| | 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 10) Eau purifiée | 41.23% |

¹Lutrol E400 ; ²Lutrol F127 ; ³Noveon AA1® ; ⁴Methocel® K100 ; ⁵Eutanol G

La formulation est préparée en appliquant le même procédé décrit dans l'exemple 4.

25 Le gel obtenu est blanc et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 5

Un gel thermodurcissable présentant la composition w/w% suivante est préparé comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| 30 | 1) Ciclopirox USP | 0.77% |
| | 2) Poloxamère 407 ¹ | 18.00% |
| | 3) Polycarbophile ² | 1.00% |
| | 4) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| | 5) Propylène glycol USP | 20.00% |
| 35 | 6) Myristate d'isopropyle ⁴ | 5.00% |
| | 7) 2-Octyldodécanol ⁵ | 10.00% |
| | 8) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 9) Eau purifiée | 43.23% |

¹Lutrol F127 ; ²Noveon AA1® ; ³Pemulen TR-1 ; ⁴Crodamol IPM ; ⁵Eutanol G

40 La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. Le gel obtenu est blanc et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

EXEMPLE 6

Une émulsion gélifiée huile dans l'eau présentant la composition w/w% suivante est préparée comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| | 1) Estradiol | 0.03% |
| 5 | 2) Polycarbophile ¹ | 1.00% |
| | 3) Glycérol USP | 15.00% |
| | 4) Huile d'arachide | 9.00% |
| | 5) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| | 6) PEG-8 glycéride caprylique/caprique ³ | 2.00% |
| 10 | 7) Propylène glycol USP | 25.00% |
| | 8) 2-Octyldodécanol ⁴ | 11.00% |
| | 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 10) Eau purifiée | 34.97% |

¹Noveon AA1[®] ; ²Pemulen TR-1 ; ³Labrasol ; ⁴Eutanol G

- 15 La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. L'émulsion gélifiée obtenue est blanche et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 7

- 20 Un gel thermodurcissable présentant la composition w/w% suivante est préparé comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| | 1) Imiquimod | 5.00% |
| | 2) Poloxamère 407 ¹ | 18.00% |
| | 3) Polycarbophile ² | 1.00% |
| 25 | 4) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| | 5) Propylène glycol USP | 25.00% |
| | 6) 2-Octyldodécanol ⁴ | 10.00% |
| | 7) Alcool benzylique | 1.00% |
| | 8) Eau purifiée | 39.00% |

- 30 ¹Lutrol F127 ; ²Noveon AA1[®] ; ³Pemulen TR-1 ; ⁴Eutanol G

La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. Le gel obtenu est blanc et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 8

- 35 Une émulsion huile dans l'eau présentant la composition w/w% suivante est préparée comme suit :

| | | |
|----|---|--------|
| | 1) Acyclovir | 5.00% |
| | 2) Polycarbophile ¹ | 1.00% |
| | 3) Glycérol USP | 15.00% |
| 40 | 4) Huile d'arachide | 9.00% |
| | 5) Acrylates/Acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| | 6) PEG-8 glycéride caprylique/caprique ³ | 2.00% |
| | 7) Propylène glycol USP | 20.00% |
| | 8) 2-Octyldodécanol ⁴ | 11.00% |

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

- | | |
|----------------------|--------|
| 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| 10) Eau purifiée | 34.00% |

¹Noveon AA1[®]; ²Pemulen TR-1; ³Labrasol; ⁴Eutanol G

5 La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. L'émulsion gélifiée obtenue est blanche et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 9

10 Une émulsion huile dans l'eau présentant la composition w/w% suivante est préparée comme suit :

- | | |
|--|--------|
| 1) Métronidazole | 1.00% |
| 2) Polycarbophile ¹ | 1.00% |
| 3) Glycérol USP | 15.00% |
| 4) Huile d'arachide | 9.00% |
| 15 5) Acrylates/acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| 6) PEG-8 glycéride caprylique/caprique ³ | 2.00% |
| 7) Propylène glycol USP | 25.00% |
| 8) 2-Octyldodécanol ⁴ | 11.00% |
| 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| 20 10) Eau purifiée | 34.00% |

¹Noveon AA1[®]; ²Pemulen TR-1; ³Labrasol; ⁴Eutanol G

25 La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. L'émulsion gélifiée obtenue est blanche et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 10

Une émulsion gélifiée huile dans l'eau présentant la composition w/w% suivante est préparée comme suit :

- | | |
|---|--------|
| 1) Clotrimazole | 1.00% |
| 30 2) Polycarbophile ¹ | 1.00% |
| 3) Glycérol USP | 15.00% |
| 4) Huile d'arachide | 9.00% |
| 5) Acrylates/acrylates d'alkyle C ₁₀ -C ₃₀ ² | 1.00% |
| 6) PEG-8 glycéride caprylique/caprique ³ | 2.00% |
| 35 7) Propylène glycol USP | 25.00% |
| 8) 2-Octyldodécanol ⁴ | 11.00% |
| 9) Alcool benzylique | 1.00% |
| 10) Eau purifiée | 34.00% |

¹Noveon AA1[®]; ²Pemulen TR-1; ³Labrasol; ⁴Eutanol G

40 La formulation est préparée en appliquant le même procédé que celui décrit dans l'exemple 1. L'émulsion gélifiée obtenue est blanche et a un aspect homogène. Une analyse par microscopie lumineuse ne démontre pas la présence de cristaux de principes actifs.

EXEMPLE 11**Analyse microscopique**

La solubilisation du principe actif et l'absence de cristaux après le stockage sont étudiés par une analyse microscopique optique. Les compositions utilisées sont préparées comme dans l'exemple 1, 3, 5 et 9 et comparées à la crème huile dans l'eau suivante :

| | |
|---|---------|
| Ciclopiroxolamine | 1.0% |
| Alcool cétylique | 5.75% |
| Alcool stéarylique | 5.75% |
| Octyldodécanol | 5.75% |
| Paraffine, liquide légère | 5.75% |
| Diéthanolamine d'acide gras de noix de coco | 4.0% |
| Polysorbate 60 | 3.5% |
| Alcool myristylique | 3.0% |
| Monostéarate de sorbitane | 1.5% |
| Alcool benzylique | 1.0% |
| Acide lactique | 0.558% |
| Eau, purifiée | 62.442% |

Une petite quantité de produit est appliquée avec précaution sur une lame en verre et des photos sont prises avec une lentille d'objectif 20x. Un logiciel d'analyse des images est utilisé pour comparer différentes photos prises dès que les échantillons sont préparés pour prouver que le principe actif est dissous. Des photos sont prises également après 3 et 6 mois de stockage à 40°C pour évaluer la recristallisation du principe actif. On conclut que, dans les exemples 1, 3, 5 et 9, le principe actif est complètement dissous et ne se recristallise pas même après 6 mois à 40°C. Sauf indication contraire, même si la crème huile dans l'eau affiche au début une dissolution complète du principe actif, après 6 mois à 40°C, on remarque que des cristaux se forment dans la phase interne.

EXEMPLE 12**20 Evaluation rhéologique**

- **Tests de flux rhéologiques** : évaluation de la courbe des flux (viscosité du flux) et de la thixotropie ;
- **Tests mécaniques dynamiques** : évaluation de petites déformations périodiques dans la formulation, qui déterminent la rupture ou le réarrangement de la structure ; dans ce dernier cas, le test mécanique dynamique de "balayage des contraintes" évalue, sous une contrainte élevée, le module de stockage G' (indicateur du comportement élastique) et le

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

module de perte G'' (mesure du comportement visqueux dynamique). La viscosité dynamique n'est étudiée aussi comme la vitesse de dissipation de l'énergie dans un matériau viscoélastique.

Tests de flux rhéologiques

- 5 Les compositions employées sont comme suit :

Les exemples 1, 4, 5 et 7 sont comparés à une crème huile dans l'eau commerciale.

Les courbes de flux sont déterminées au moyen d'un rhéomètre Rheostress 600, équipé d'un système cône/plaque ($\varnothing = 35\text{mm}$, angle = 2°), et d'un dispositif de contrôle de la température Peltier, comme décrit ci-dessous :

| | | |
|----|--|----------|
| 10 | étape 1 mode de cisaillement contrôlé (CS) 0.000 Pa - 1000. Pa | 180.00 s |
| | étape 2 mode de cisaillement contrôlé (CR) 0.000 1/s - 250.0 1/s | 120.00 s |
| | étape 3 mode CR 250 1/s | 30.00 s |
| | étape 4 mode CR 250 1/s - 0.000 1/s | 120.00 s |

- 15 Les échantillons sont appliqués sur la plaque inférieure en utilisant une spatule en plastique qui assure que le cisaillement de la formulation n'a pas eu lieu.

L'ensemble entier de mesure est effectué du moins en triple exemplaire à une température constante de 25°C .

- 20 Les résultats (voir la figure 1) montrent que l'émulsion gélifiée obtenue comme dans l'exemple 1 (courbe B) affiche un comportement proche de celui d'une émulsion huile dans l'eau, obtenue comme dans l'exemple 3 (courbe A), plutôt que de celui relatif aux gels monophasés obtenus comme dans l'exemple 5 (courbe C) et l'exemple 9 (courbe D). En effet, la valeur élevée de thixotropie calculée à partir des courbes C et D (plus que $3 \times 10^5 \text{ Pa s}^{-1}$) démontre une reconstitution structurale rare typique de la structure du gel monophasé après une contrainte : le réseau de gel
- 25 monophasé se rompt. Au contraire, la thixotropie de l'émulsion gélifiée est faible (pas plus que $1.8 \times 10^4 \text{ Pa s}^{-1}$) et très proche de celle de l'émulsion huile dans l'eau, affichant une bonne reconstitution structurale après une contrainte.

Tests mécaniques dynamiques

- 30 Les compositions employées sont comme suit : Exemples 1, 4 et 5 par comparaison à une crème huile dans l'eau commerciale.

Les mesures du balayage de la contrainte d'oscillation et du balayage de fréquence sont effectuées au moyen d'un rhéomètre Rheostress 600, équipé d'un système cône/plaque ($\varnothing = 35\text{mm}$, angle = 2°), et d'un dispositif de contrôle de température Peltier comme décrit ci-dessous :

- 35
- Etude du balayage de l'amplitude : l'échantillon est exposé à une contrainte croissante, de 0.000 Pa à 1000 Pa, à une fréquence constante de 1 Hz. Ce test permet la détermination du régime viscoélastique linéaire de l'échantillon et, par conséquent, le choix consécutif de la valeur de contrainte à utiliser dans les autres tests d'oscillation.

- Etude du balayage de fréquence : effectué en mode CS, de 100 à 0.1 Hz, à une contrainte de cisaillement sélectionnée des résultats du balayage d'amplitude (région linéaire G').

5 Toutes les mesures sont effectuées du moins en triple exemplaire sur chaque article testé et à une température constante de 25°C.

Les résultats sont illustrés dans la figure 2.

10 Les résultats (voir la figure 2) montrent que l'émulsion gélifiée obtenue comme dans l'exemple 1 (courbe B) a un comportement viscoélastique linéaire intermédiaire ($\delta^\circ \approx 20$). Par comparaison à l'émulsion huile dans l'eau, obtenue comme dans l'exemple 3 (courbe A, $\delta^\circ \approx 100$) et aux deux gels monophasés obtenus comme dans l'exemple 3 et l'exemple 9 (courbes C et D respectivement, $\delta^\circ \approx 5$ dans les deux cas), la structure intermédiaire la plus intérieure de l'émulsion gélifiée est confirmée.

EXEMPLE 13

15 **Profil de libération**

Les compositions employées sont comme suit : Exemples 1 et 7 par comparaison à un gel commercial.

20 La libération d'API est évaluée en utilisant l'appareil de dissolution 2 USP XXIV équipé d'un Enhancer Cell. La formulation est pesée avec exactitude et emballée dans le Enhancer Cell. Par conséquent, uniquement la surface supérieure du semi-solide est en contact avec le milieu de dissolution, tampon de phosphate pH 4.5, séparé par une membrane à disque GHP (taille de pore : 0.45 μ m).

25 Le Enhancer Cell se dépose au fond des récipients contenant 500ml du milieu de dissolution à une température de 37°C. La distance entre la surface cellulaire et la palette d'agitation (50rpm) est 2cm. L'analyse UV est effectuée chaque 5minutes à $\lambda = 305$ nm pendant un temps total de 10 heures.

Les résultats montrent que la libération du principe actif des formulations faisant l'objet de cette invention est plus lente que sa libération à partir d'un gel ou crème habituelle.

30 EXEMPLE 14

Analyse microscopique

La solubilisation du principe actif et l'absence de cristaux après le stockage sont étudiés au moyen d'une analyse par microscopie optique.

35 La composition du présent exemple 1 est comparée à la composition de l'exemple 1 du WO 03/084538.

Une petite quantité des compositions est appliquée avec précaution sur une lame en verre et des photos sont prises en utilisant une lentille d'objectif 20x et un filtre de polarisation de la lumière.

WO 2010/040632

PCT/EP2009/062190

Un logiciel d'analyse des images est utilisé pour comparer différentes photos prises dès que les échantillons sont préparés. La figure 3 montre la photo de la composition de l'exemple 1 de la présente invention après 1 semaine d'entreposage à 50°C ; la figure 4 montre la photo de la composition de l'exemple 1 du WO 03/084538 après 2 heures d'entreposage à 50°C.

Après la comparaison des deux photos, on peut conclure que la composition conformément à la présente invention contient le principe actif complètement dissout et celui-ci ne se recristallise pas après 1 semaine à 50°C. Au contraire, à l'égard de la composition de l'exemple 1 du WO 03/084538, des cristaux se forment dans la phase interne après 2 heures seulement à 50°C, causant la rupture et la destruction de la structure micellaire de l'émulsion.

15

20

25

30

35

REVENDICATIONS

- 1) Une émulsion huile dans l'eau contenant (i) une phase hydrophobe interne en quantités variant de 1 à 40% en poids, (ii) une phase hydrophile externe en quantités variant de 60 à 99% en poids, (iii) au moins un surfactant polymère en quantités variant de 0.50 à 2.50% en poids et (iv) au moins un principe actif insoluble dans l'eau en quantités variant de 0.01 à 25% en poids, qui se caractérise par le fait que ledit surfactant polymère est sélectionné du groupe de polymères réticulés acrylates/acrylates d'alkyle C₁₀-C₃₀ et/ou d'éthers de cellulose.
- 2) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophobe interne est présente en quantités de 5 à 30% en poids, de préférence de 10 à 25% en poids.
- 3) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophobe interne contient l'alcool benzylique et le 2-octyldodécanol.
- 4) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le rapport pondéral de l'alcool benzylique:2-octyldodécanol varie de 1:3 à 1:13, de préférence de 1:5 à 1:11.
- 5) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophile externe est présente en quantités de 70 à 95% en poids, de préférence de 75 à 90% en poids.
- 6) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophile externe contient de l'eau en quantités atteignant 80% en poids.
- 7) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophile externe contient de l'eau en quantités atteignant 60% en poids.
- 8) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que la phase hydrophile externe contient des alcanols inférieurs, des

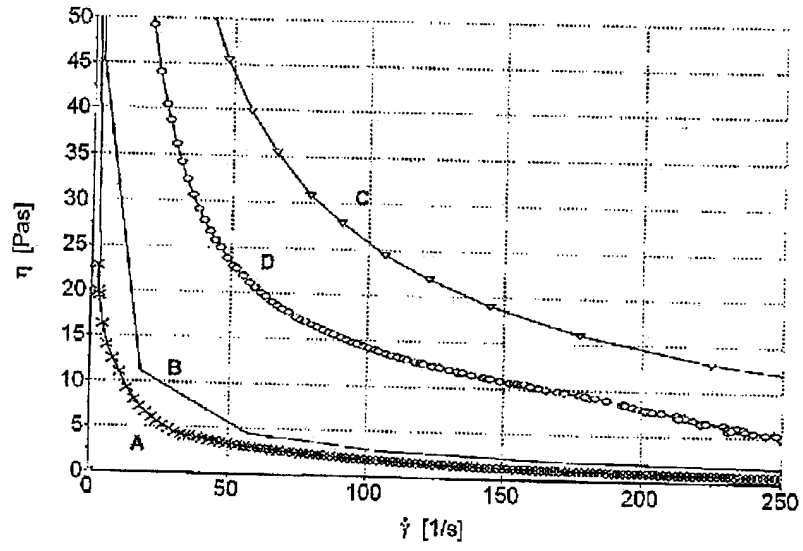
alcools polyhydriques, des polyéthylènes glycols, des polypropylènes glycols ou des mélanges de ceux-ci.

- 9) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le surfactant polymère est présent en quantités variant de 1.00 à 2.00% en poids.
- 10) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que l'éther de cellulose est sélectionné parmi l'alkylcellulose, de préférence la méthylcellulose et l'hydroxyalkylcellulose, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose.
- 11) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait qu'elle ne contient pas d'agents neutralisants.
- 12) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait qu'elle contient un ingrédient bio/mucoadhésif, de préférence un carbomère, en quantités variant de 0.5 à 1.5% en poids.
- 13) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le principe actif insoluble dans l'eau est présent en quantités variant de 0.5 à 15% en poids, de préférence de 1.0 à 10% en poids.
- 14) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le principe actif insoluble dans l'eau est sélectionné parmi des antibactériens, des antifongiques, des antiprotozoaires, des anti-inflammatoires et des hormones.
- 15) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que le principe actif insoluble dans l'eau est sélectionné parmi Ciclopirox, Nifuratel, Estradiol, Imiquimod, Acyclovir, Métronidazole et Clotrimazole.
- 16) Une émulsion conformément à la revendication 1, qui se caractérise par le fait que c'est une lotion, une crème ou un gel.
- 17) Une émulsion conformément à l'une des revendications précédentes, destinée à l'application topique sur la peau ou dans la cavité vaginale.

18) Une émulsion conformément à l'une des revendications précédentes, à utiliser pour le traitement d'infections vaginales et/ou d'inflammations vaginales.

19) Une émulsion conformément à la revendication 18, qui se caractérise par le fait que les infections vaginales sont d'origine bactérienne, fongique ou protozoaire.

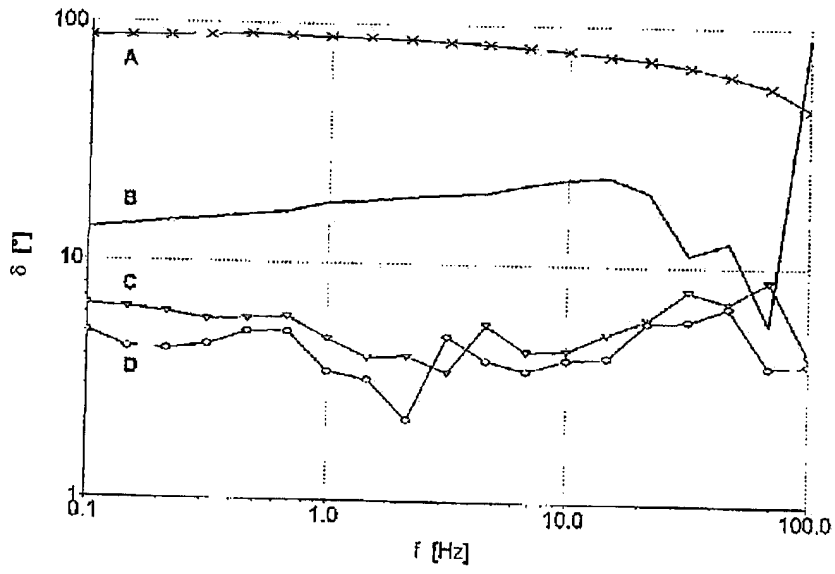
Figure 1 : courbe de flux



- Courbe A : émulsion huile dans l'eau
- Courbe B : émulsion gélifiée
- Courbe C : gel monophasé
- Courbe D : gel monophasé

5
10
15
20

Figure 2 : propriétés viscoélastiques



Courbe A : émulsion huile dans l'eau

Courbe B : émulsion gélifiée

Courbe C : gel monophasé

Courbe D : gel monophasé

Figure 3

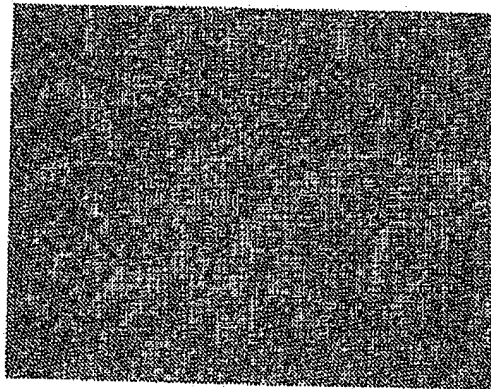


Figure 4

